

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

POUR LE

N°

1121

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Charles PITOLLET

Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 1^{er} novembre 1914, à Oran (Algérie).

Contribution à l'Étude

du

Traitement des Méningites

à Pneumocoques

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

1511

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Charles PITOLLET

Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 1^{er} novembre 1914, à Oran (Algérie).

Contribution à l'Étude
du
Traitement des Méningites
à Pneumocoques

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	CHIRAY.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBÉ.
	{ LEREBoullet.
	{ NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	{ CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	{ LENORMANT.
	{ TERRIER.
Clinique ophtalmologique	{ CHEVASSU.
Clinique urologique	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique d'accouchements	{ LÉVY-SOLAI.
	{ MOCQUOT.
Clinique gynécologique	{ OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	{ RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	{ LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	{ Maurice VILLARET.
Clinique propédeutique	{ TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	{ MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	{ LAUBRY.
Clinique de cardiologie	{ Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	{ N...
Assistance médico-sociale	{ HAZARD.
	{ HOVELACQUET.
Professeurs sans chaire	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ SANNIE.
	{ VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER. Pathologie médicale.
BARIÉTY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD ... Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.	
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY ..	Pharmacologie.

MM.	
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULE.	
CHABROL.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL-	
LERY-RADOT.	
SÉZARY.	

MM.	
BASSET.	} Clinique chirurgicale
BROCC.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
MOURE.	
QUENU.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-FALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MES SŒURS ET FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

AUX DOCTEURS : DE VESIAN

IVAN BERTRAND

ALBERT PIÉRA

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

Professeur de Clinique Médicale des Enfants.

Membre de l'Académie de Médecine.

Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de nos sentiments respectueux
et reconnaissants.*

A MES MAÎTRES

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOURE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR KUSS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COSTE

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE

I

INTRODUCTION

Nous voulons tout d'abord remercier le D^r P.-F. ARMAND-DELILLE, médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades et le D^r Lucie ABRICOSSOFF, qui nous ont inspiré le sujet de cette thèse et ont bien voulu nous accorder leur assistance dans son exécution. Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

Les Méningites à pneumocoques apparaissant au cours des pneumopathies aiguës sont connues depuis la plus haute antiquité, et Hippocrate signalait déjà leur existence, leur caractère de gravité et le pronostic sombre qu'elles comportaient; mais il est évident que la Méningite à pneumocoques n'a pû être individualisée avant l'ère bactériologique et la généralisation de la pratique de la ponction-lombaire.

WEICHSELBAUM, en Allemagne et NETTER, en France l'isolent des autres Méningites aiguës et montrent la possibilité de la rencontrer en dehors de toute affection de l'appareil respiratoire.

Mais la connaissance de la Méningite à pneumocoques pose le problème de sa thérapeutique; car c'est une méningite presque toujours mortelle.

Jusqu'à présent tous les essais de traitement se sont montrés peu efficaces.

Avec la chimiothérapie intra-rachidienne s'est ouverte une nouvelle ère dans la thérapeutique des Méningites à pneumocoques et l'apparition des dérivés sulfamidés a pu produire une modification de leur pronostic.

Il nous a semblé intéressant de grouper quelques cas récents de traitement de Méningites à pneumocoques par ces produits nouveaux, suivis de succès et à propos desquels on peut parler de la guérison de cette affection.

Nous étudierons dans cet exposé, après un rappel de la clinique des Méningites à pneumocoques, les différents traitements déjà pratiqués et nous nous proposons d'étudier ensuite les sulfamides, les récentes observations d'application de ces corps aux méningites pneumococciques et les conséquences nouvelles qui en découlent.

II

CLINIQUE

Les Méningites à pneumocoques ne sont pas très rares. Après le méningocoque, c'est le pneumocoque qui est l'agent le plus fréquent des méningites purulentes.

NETTER, en 1887, notait 27 fois le pneumo sur un total de 41 méningites suppurées.

Mais, en 1897-98, apparaissent les épidémies de méningite cérébro-spinale à méningocoques et depuis lors, on considère la méningite cérébro-spinale à pneumocoques comme relativement rare.

Pourtant NÉAL indiquait sur 683 cas :

Méningite à méningocoques ..	541 cas, soit 79,2 %
— pneumocoques ...	61 — — 8,9 %
— streptocoques	49 — — 7,2 %
— bacilles de Pfeiffer	32 — — 4,7 %

Elle se rencontre surtout chez le nourrisson et le nouveau-né.

Le plus souvent secondaire, elle peut succéder à une pneumonie ou à une broncho-pneumonie; elle peut faire suite à une infection des cavités de l'oreille

et du nez, dans ces cas là l'évolution fatale est alors de règle.

L'infection des méninges survient tardivement comme complication. La défervescence ne se produit pas; après une période d'anxiété, d'agitation, lorsqu'apparaissent les signes méningés, l'évolution se précipite et la mort survient assez rapidement dans l'asphyxie progressive après une phase de coma. C'est cette marche rapide de la maladie qui rend la thérapeutique souvent impuissante, parce qu'elle n'aura pas pu être pratiquée assez tôt.

Lorsque la méningite est primitive, la porte d'entrée de l'infection a pu passer inaperçue; il a pu s'agir d'un coryza, de l'exaltation de la virulence des saprophytes du naso-pharynx par exemple. Chez le nouveau-né on a signalé l'infection pendant l'accouchement par la présence de pneumocoques dans les sécrétions vaginales de la mère.

Le début est ici beaucoup moins foudroyant. Il existe le plus souvent une période prodromique de quelques jours; le début est marqué par l'apparition d'un malaise mal défini, de nausées, de vomissements s'accompagnant de céphalée, de courbatures généralisées qui pourront faire penser à une grippe, à une infection gastro-intestinale.

Mais la maladie pourra ne commencer à se révéler que par l'augmentation de la température, la persistance et l'accentuation de la céphalée et des vomissements qui pourront prendre le caractère de mouvements cérébraux « en fusée ».

Puis apparaîtront les signes méningés proprement dits :

Contractures, raideur méningée.

Convulsions chez les jeunes.

On retrouve dans la méningite à pneumocoques, tous les symptômes habituels des méningites aiguës.

En dehors des vomissements et de la céphalée, des contractures partielles ou généralisées (raideur de la nuque. Signe de Kernig et de Brudzinski). Les manifestations cérébrales occupent une place importante : l'agitation et le délire sont fréquents ; ils peuvent cependant faire place quelquefois à une véritable torpeur qui se continue progressivement jusqu'à aboutir au coma.

On peut noter des troubles oculaires : inégalité pupillaire, paralysies diverses ;

des troubles de la respiration et du pouls.

Chez le nourrisson, la constatation d'une fontanelle bombée et tendue sera d'une grande importance sémiologique.

Mais ce n'est en réalité que grâce à la ponction lombaire et à l'examen du liquide céphalo-rachidien que la méningite à pneumocoques pourra être individualisée.

Le liquide est transparent, trouble, jamais autant purulent que dans la méningite à méningocoques. Il est hypertendu et cette hypertension peut parfois atteindre des chiffres élevés.

La cytologie indique :

Une augmentation des leucocytes qui peuvent at-

teindre jusqu'à 5000 par mm³ avec prépondérance des polynucléaires, dont beaucoup sont dégénérés : leur proportion peut même aller jusqu'à 100 %.

La chimie montre :

une augmentation moyenne de l'albumine, 2-3 jusqu'à 10 gr. par litre;

une diminution des chlorures;

une diminution forte ou même disparition du sucre.

L'élément caractéristique est cependant fourni par la bactériologie : c'est la présence en grande quantité de Pneumocoques.

Ils sont toujours extra-cellulaires.

Ce sont des diplocoques « en flamme de bougie », gram positif, entourés d'une capsule visible.

Ils peuvent être décelés à l'examen direct et la culture, l'injection à la souris qu'ils tuent en 24 heures, confirmeront leur présence.

Il arrive que l'on hésite, au laboratoire entre Pneumocoques et streptocoques, car ces derniers peuvent se disposer en chaînettes très courtes. L'épreuve de la bile l'agglutination à l'aide des sérums agglutinants permettant de les distinguer.

On distingue différentes races de Pneumocoques dont l'action et la virulence seraient plus ou moins fortes suivant chacune d'elles.

FORMES CLINIQUES.

Elles se divisent en :

Formes du Nourrisson.

Formes de l'Enfant

qui sont les plus fréquentes.

Formes de l'adulte presque toujours post otitiques. Certaines formes sont spéciales. Ce sont :

1) Les formes apoplectiques, où le début est brutal et le coma survient d'emblée.

2) La forme avec dissociation cyto-bactériologique. On ne trouve pas ou peu d'éléments cellulaires à l'examen du liquide céphalo-rachidien, mais seulement des pneumocoques. Cette particularité a donné lieu à de multiples discussions et mérite d'être retenue. Il est à noter que dans ces cas il s'agit le plus souvent d'une richesse microbienne toute particulière.

3) La forme ventriculaire que caractérise l'hydrocéphalie chez l'enfant et des signes d'hypertension intra-cranienne, en particulier la stase papillaire, chez l'adulte.

4) Forme étiologique particulière, intéressante par sa fréquence et sa gravité.

La méningite otogène. Elle peut compliquer une modalité quelconque d'otite et revêtir tous les aspects.

Au point de vue clinique, des signes de labyrinthite précèdent la méningite dans la grande majorité des cas. On note des signes d'ordre cochléaire et vestibulaire, diminution de l'acuité auditive, nystagmus, vertiges, déséquilibre.

Le diagnostic de la méningite à pneumocoques est basé essentiellement, nous l'avons vu sur l'étude du liquide céphalo-rachidien; il est très difficile à faire cliniquement, car il n'existe aucun symptôme qui

lui soit propre. La notion étiologique d'une pneumococcie récente permet parfois de la soupçonner : la présence de Pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien l'affirme. Ajoutons que l'identification de la variété de pneumocoques n'a qu'une importance toute accessoire. En effet elle ne modifie en rien l'allure clinique ou l'évolution de la maladie. Le Pronostic est très mauvais, l'affection mortelle dans la majorité des cas.

III

TRAITEMENTS DES MENINGITES

A PNEUMOCOQUES

Beaucoup de traitements ont été essayés pour lutter contre les méningites à méningocoques; peu d'entre eux ont permis d'obtenir de vrais résultats. Nous ferons un rappel, parmi cet ensemble, de ceux qui nous ont paru les plus intéressants et qui ont favorisé l'acheminement vers la chimiothérapie actuelle.

Les procédés classiques de balnéation chaude, d'application de vessies de glace sur la tête, peuvent être employés comme médications adjuvantes et on pourra y associer aussi l'emploi d'antispasmodiques, de toni-cardiaques, de la révulsion thoracique, la désinfection du naso-pharynx.

La pratique des ponctions lombaires répétées, afin de détendre et de drainer le liquide céphalo-rachidien a été recommandée. J. LEMIERRE a même conseillé de pratiquer un véritable drainage continu du liquide, en laissant l'aiguille en place et le liquide s'écouler goutte à goutte et en pratiquant pour le

remplacer des injections de sérum physiologique par la voie sous-cutanée ou intra-veineuse.

La sérothérapie antipneumococcique est restée pendant longtemps la seule arme employée contre le Pneumocoque; elle fut très répandue en Amérique où on l'utilise depuis plus de 20 ans.

Qu'elle soit polyvalente ou spécifique, elle se pratique presque exclusivement par voie intra-rachidienne. Les voies intra-musculaire, sous-cutanée, intra-veineuse qui peuvent aussi être utilisées, sont peu efficaces et ne doivent être considérées que comme des voies secondaires à utiliser dans les intervalles des injections intra-rachidiennes.

De toutes façons, les résultats obtenus n'ont pas répondu à ce que l'on aurait pu attendre de la sérothérapie. Très peu nombreux sont les exemples de guérison par cette seule thérapeutique; certains auteurs n'en ont même jamais obtenu.

La vaccinothérapie a été introduite dans le traitement de la méningite cérébro-spinale par BORDIN et WEISSENBACH. Elle a surtout été employée en cas d'échec de la sérothérapie; elle ne semble pas être très active dans la Méningite à Pneumocoques.

La pratique de l'Abscessus de fixation a un rôle certain comme dans toutes les infections graves en provoquant semble-t-il la réactivation des moyens de défense de l'organisme.

L'évolution très rapide de la plupart des Pneumonies à Pneumocoques ne lui permet pas toujours d'agir; néanmoins associé à d'autres thérapeutiques,

il peut être d'un effet utile : c'est le cas de l'observation que nous rapportons plus loin.

Certains auteurs ne considèrent l'abcès de fixation que comme un moyen de pronostic.

Avec l'application de la chimiothérapie au traitement des méningites aiguës s'ouvre une période nouvelle.

Le Collargol en Intra-veineuse, l'électrargol, l'uroformine des matières colorantes à action anti-infectieuse, violet de gentiane, bleu de méthylène ont été employés sans donner de résultats excellents.

FRIEDMAN et DEICHER dès 1925, et REILLY et COSTE ont pratiqué l'injection intra-rachidienne de dérivés de l'acridine : trypaflavine, gonacrine. La solution à injecter doit être très diluée : au 1/20.000^e au moins; elle est poussée très lentement de préférence à l'endroit où semblent prédominer les lésions.

On pratique 1 ou 2 injections de 5 à 10 cc. et l'on y associe des injections intra-veineuses du même produit à raison de 5 cc. d'une solution à 2 ou 0,5 % tous les deux jours.

Les résultats obtenus ont été intéressants mais surtout avec les méningites cérébro-spinales épidémiques.

Nous signalons à ce sujet une observation qui a été relevée et nous a été communiquée par le Dr ABRI-COSSOFF, d'un cas de méningite à pneumocoques guéri par injections intra-rachidiennes de trypaflavine.

OBSERVATION

« Le Mardi 12 février 1935, le D^r ABRICOSOFF est appelé par les parents de l'enfant Mireille L..., 2 ans, atteinte d'un léger rhume la semaine précédente, elle a fait le dimanche 10 février une crise convulsive et depuis, présente fièvre, somnolence, vomissements, accompagnés de diarrhée.

A l'examen, le 12 février au soir, l'enfant était calme, très somnolente, couchée en chien de fusil, hostile à l'examen. Pas de véritable Kernig, pas de raideur de la nuque; ni ptosis, ni strabisme, mais l'enfant ne semble pas voir, ni reconnaître son entourage. Elle crie quand on l'examine et présente une douleur à la palpation du ventre et des oreilles. La gorge est rouge vif avec une plaque blanche membraneuse sur l'amygdale droite, plaque adhérente. Dès que l'on cherche à faire boire l'enfant, elle regurgite immédiatement ce qu'on lui donne.

Il existe des réactions vaso-motrices très nettes. La diarrhée continue, acqueuse, verdâtre.

L'aspect, malgré le début brusque et les signes infectieux est tellement celui de Méningite tuberculeuse, surtout que la mère est restée trois ans en Sana et a perdu un 1^{er} enfant de cette maladie, l'on fait une cuti-réaction et l'on propose une ponction lombaire et l'hospitalisation de l'enfant, qui sont refusées par la famille.

Le jeudi 14 février, devant l'aggravation, les parents acceptent. La ponction ramène un liquide clair, très légèrement opalin, mais non hypertendu. D'autre part, la cuti est négative.

L'enfant a toujours une fausse membrane adhérente dans la gorge; elle souffre lorsqu'on lui touche les oreilles. Le prélèvement de la fausse membrane montre qu'il s'agit de coccis banaux et l'examen des oreilles fait à l'hôpital des Enfants-Malades montre :

« Des tympanes rouges, surtout le gauche, otite catarrhale banale ».

Le vendredi 15, l'état général est des plus alarmants, la

somnolence a fait place à une agitation extrême, la déshydratation commence à s'accroître, la langue est sèche, les gencives et la gorge très rouges. La raideur de la nuque est des plus nettes.

L'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué à l'Ecole de puériculture, par le D^r DÉTROIS montre

Quelques lymphocytes.

Présence de nombreux pneumocoques
et de pneumobacilles de Friedlander.

Pas de B. K.

La cuti-réaction reste négative; la diarrhée semble à peu près arrêtée et les vomissements ont cessé, car on n'a alimenté l'enfant qu'au compte-goutte depuis mercredi.

Devant cet ensemble de signes méningés et infectieux et surtout après la réponse du laboratoire on tente :

1°) Un abcès de fixation.

2°) Salicylate de Na intraveineux (10 cc. solution à 10 %).

3°) Une injection intra-rachidienne de Trypaflavine diluée au 1/50.000^e de 4 cc.

4°) Une injection de sang paternel 10 cc.

En même temps pour rehydrater l'enfant, on lui fait 60 cm³ par jour de sérum glucosé sous-cutané et pour calmer ses cris : 1/4 cm³ de chlorhydrate de morphine.

Le samedi 17 février, la température atteint 41°, le pouls est à plus de 180, il semble que l'issue fatale soit imminente. On continue sang paternel et trypaflavine intra-rachidienne, mais au lieu de salicylate on fait 2 cc. de la solution de trypaflavine diluée à 1/50^e dans la veine.

A la ponction lombaire, liquide C-R purulent verdâtre : « purée de pois ».

Dans la nuit de samedi à dimanche, il semble qu'une crise se soit produite et d'après le récit de la personne qui veillait l'enfant, celle-ci qui était très agitée, serait devenue soudain calme et aurait dormi paisiblement.

Le dimanche matin, l'enfant est de nouveau très agitée, mais on note : qu'elle peut boire sans nausées, qu'elle suit des yeux la lumière.

On continue la même thérapeutique; l'abcès de fixation prend.

Le lundi matin 18 février, l'amélioration s'est maintenue, la température est descendue. On incise l'abcès. Le soir, la température est tombée à 38°4. Malheureusement, une broncho-pneumonie se déclare : quintes de toux, accélération de la respiration, à l'auscultation gros foyer de râles fins aux deux bases avec souffle sous l'aisselle gauche.

La température est remontée. La fausse membrane persiste dans la gorge, mais ne s'étend pas; les oreilles ne coulent pas. On continue toujours le traitement précédent mais on y adjoint : des injections sous-cutanées d'eucalyptine et d'Ixide et quelques enveloppements sinapisés, mais ceux-ci ne peuvent être continués en raison de l'agitation incessante de l'enfant.

Mardi 19 et mercredi 20 février, l'état semble stationnaire : température entre 39°6 et 40°, pouls à 140, respiration 70 à la minute. Cependant, l'enfant boit du lait, elle ne vomit plus, n'a plus de diarrhée et on peut ajouter à son traitement des lavements de Dienol, alternés avec des lavements de sérum anti-pneumococcique.

Le jeudi 21 février, les foyers broncho-pulmonaires se sont étendus et occupent toute l'étendue du champ pulmonaire gauche et la base droite. Mais l'état général ne s'aggrave pas, au contraire, la raideur méningée a presque entièrement disparu, mais il persiste quelques mouvements choréïques. Une analyse du liquide C.-R. donne la réponse suivante :

Quelques lymphocytes.

Pas de pneumocoques.

Pas de B. K.

Liquide sensiblement normal.

On pratique en plus du traitement à la Trypaflavine, une injection sous-cutanée de 1/4 de cc. de vaccin anti-pneumococcique de Minet; cette fois, l'amélioration est très nette et rapide. Dès le lendemain, la température tombe à 36°8, la dyspnée diminue, les râles deviennent bulleux, l'enfant commence à reconnaître son entourage, à s'asseoir; elle ré-

clame à manger. On supprime morphine, lavements et Ixide.

Puis suppression de la trypaflavine.

Le 27 février, l'enfant entre en convalescence. On supprime le vaccin de Minet et l'eucalyptine. Une dernière analyse du liquide C.-R. montre qu'il est redevenu tout à fait normal.

Pas de pneumocoques, même après 36 h. d'étuve et des ensemencements.

Les mouvements choréiformes s'espacent, puis disparaissent. Le 8 mars on peut dire que l'enfant est complètement guérie sans séquelles. »

Cette observation nous a paru intéressante à présenter parce que l'action de la trypaflavine sur l'infection semble indéniable. C'est en effet après les deux premières injections que la malade a présenté une amélioration nette des signes méningés et cérébraux, de l'état général. La défervescence de la température s'est amorcée à partir de ce moment, favorisée par l'ouverture de l'abcès et l'élimination du pus. La recrudescence qui s'est produite les jours suivants était due sans aucun doute à l'éclosion de la broncho-pneumonie.

Les améliorations observées sont absolument dignes de foi; elles ont été relatées par les infirmières du service à domicile de l'école de puériculture qui se sont relayées auprès de la petite malade qui a pu ainsi être suivie régulièrement d'heure en heure pendant 15 jours.

Signalons encore dans les traitements de la méningite à pneumocoques, les travaux de FLEXNER et DE-

LAMARRE, en 1918, qui ont injecté de l'oléate de soude et ceux de CASTELLAMARRE et THOMSON qui employèrent le thorocolate de soude.

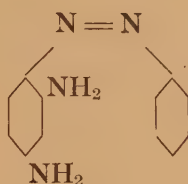
Les travaux de CALVET (Toulouse) qui, se basant sur le phénomène de Neufeld, a voulu appliquer le pouvoir lytique de la bile contre le pneumocoque, à la thérapeutique, mais en raison de la grande toxicité de la bile, malgré son emploi à une très forte dilution, ses recherches n'ont pas quitté le domaine expérimental.

Nous croyons donc, que beaucoup d'essais ont été faits pour arriver à une thérapeutique efficace et sûre de la méningite à pneumocoques, question qui préoccupe beaucoup de médecins, car cette variété de méningite n'est pas tellement rare, et très meurtrière.

Avec les sulfamides, de nouveaux espoirs s'ouvrent dans ce domaine et les premiers essais semblent nettement les encourager.

LES SULFAMIDES

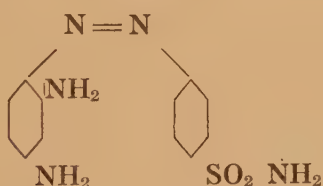
La découverte des corps sulfamidés a son point de départ en 1932 où KLARER et MIETSCH réalisent la synthèse du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine; ce corps est dérivé de la chrysoïdine qui a pour formule :



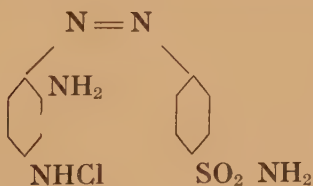
C'est un corps à fonction azoïque parce qu'il présente 2 atomes d'azote réunis par 2 valences :



de la chrysoïdine dérive la sulfamido-chrysoïdine :



et enfin le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine :

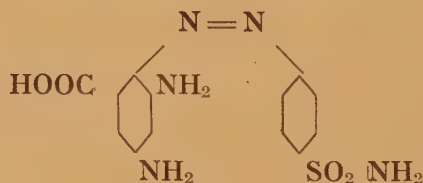


En février 1935, DOMAGK, en Allemagne ayant eu l'idée d'expérimenter ce corps sur les streptocoques de la souris publie des résultats thérapeutiques remarquables et le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine est spécialisé sous les noms de streptozan de Prontosil.

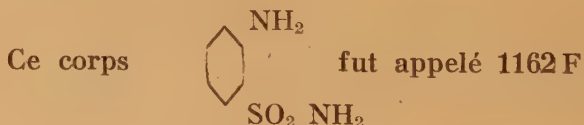
Le médicament se révèle surtout efficace en clinique dans les traitements contre l'érysipèle et les infections à streptocoques.

En France, GIRARD refait la synthèse de ce corps c'est le Rubiazol, colorant diazoïque qui n'est pas toxique pour les émonctoires.

En novembre 1936, GIRARD met au point un Rubiazol, 2^e formule ou azoïque IV; c'est un dérivé carboxylé de la sulfamido-chrysoïdine de formule :

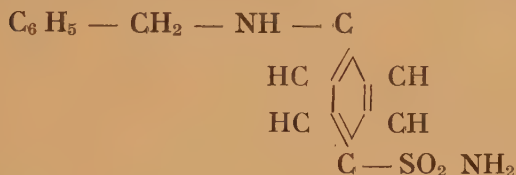


Jusqu'alors, l'activité était attribuée à la fonction colorante azoïque; mais en novembre 1935, M. et Mme J. TRÉFOUEL, F. NITTI et D. BOVET, travaillant dans les laboratoires de Fourneau, à l'Institut Pasteur, constatèrent que le noyau actif était constitué par la para-amino-benzène sulfamide, produit de coupure de la sulfamido-chrysoïdine.



C'est lui qui est utilisé sous divers noms spécialisés; ce produit est peu toxique. La fonction colorante a été éliminée et son activité dépend de la position des radicaux en position para. Ensuite fut découvert le dérivé benzylé, c'est le benzyl 4 amino-benzène sulfamide au 46 R P spécialisé sous le nom de septazine.

Sa formule est la suivante :



C'est un produit très maniable qui garde une forte activité tout en ayant une grande tolérance. Il existe sous forme soluble injectable sous le nom de solu-septazine.

Enfin BUTTLE d'une part, FOURNEAU et ses collaborateurs, d'autre part ont préparé un nouveau corps sulfoné et non sulfamidé : le 1399 F ou di-para-acétyl-amino-phényl-sulfone, ayant constaté que certains composés soufrés avaient vis-à-vis des coccis une action comparable à celle des corps précédents.

Le dernier né est le para-amino-phényl-sulfamide pyridine au 693 au « Dagénan » découvert en Angleterre.

Le 1399 F n'a plus ni fonction azoïque ni fonction sulfamide, on peut se demander alors à quoi est due l'action; la discussion reste encore couverte en réalité quand à l'attribution de l'action.

La fonction azoïque semble favoriser la diffusion du produit dans l'organisme et ralentir la mise en liberté de la fonction bactéricide.

Le mécanisme de l'action anti-infectieuse de ces corps paraît surtout être :

l'obstacle à l'encapsulation qu'emploient les microbes pour lutter contre la phagocytose;

la lutte contre les toxines libérées par les microbes, en les neutralisant; ils réalisent une chimiothérapie anti-toxique.

Mais le corps chimique subit pour devenir actif des transformations, probablement dans le système réticulo-endothélial et dans la muqueuse intestinale, qui aboutissent à la synthèse du principe véritablement et directement actif.

Ces produits qui s'administrent surtout par ingestion sont absorbés rapidement au niveau de l'intestin. Ils passent rapidement dans la circulation et on en retrouve une grande quantité une heure après, dans le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien.

L'élimination se fait par la voie urinaire et on y retrouve jusqu'à 90 % du produit.

Le passage dans le liquide C. R. se fait de la même façon que dans le sang. Dans une méningite pneumococcique ayant eu 4 à 5 gr. par jour, de sulfamide, la concentration dans le liquide C-R a varié entre 8 et 9 mmgr. par 100 cc. alors que l'on trouvait dans le sang de 11 à 12 mmgr. par 100 cc.

Le dosage dans le sang et le liquide C.-R peut être pratiqué pour y suivre les variations du taux de la

concentration en cours de traitement, nous verrons plus loin le grand intérêt de ces dosages.

L'action des sulfamides sur les différents microbes : streptocoques, méningocoques, gonocoques, etc..., a été démontrée par de nombreux travaux expérimentaux, souvent confirmés par les recherches cliniques. Ils semblent plus particulièrement actifs envers le streptocoque. Néanmoins leur action contre le pneumocoque est réelle; cliniquement l'action sur la pneumonie ne nous semble plus discutable.

Expérimentalement M. et Mme TRÉFOUEL, MM. NITTI et BOVET dans leur mémoire des Annales médico-chirurgicales ont montré l'activité du sulfamide à l'égard du pneumocoque.

En Angleterre, WHITBY, d'expériences faites avec le 693 tiré les conclusions suivantes :

1) La 2 p. amino-benzène-sulfamide pyridine est en matière de chimiothérapie, active, dans les infections expérimentales dans les pneumococcies des types I, II, III, V, VII, VIII et spécialement des types I, VII, VIII.

2) Il semble exercer une action sur la capsule du pneumocoque.

3) Il est aussi actif que la sulfanilamide sur le streptocoque hémolytique et le méningocoque.

4) Il a peu de toxicité pour les animaux et ne produit par la porphyrinurie signalée chez eux.

La toxicité des sulfamides a souvent été signalée, elle ne nous semble pas telle qu'elle doive arrêter le médecin dans l'administration de ces corps.

Les accidents signalés sont le plus souvent bénins.

Chez de nombreux sujets traités, se développe un certain degré de cyanose, gris ardoisé, qui apparaît d'abord au niveau des lèvres et des ongles. Son apparition chez un malade dans un état sérieux ne constitue pas une indication formelle à la cessation du traitement.

On observe encore : de l'anémie, de la sulfhémoglobinémie, de l'ictère, de la fièvre accompagnée ou non de rash cutanés. Parfois c'est de la lassitude, avec sensations vertigineuses et somnolence.

Les phénomènes d'idiosyncrasie, toujours peu prévisibles demandent la surveillance quotidienne par un médecin.

Les accidents toxiques sont rares.

On a prétendu que le sulfamide produisant de l'acidose et de ce fait préconisé l'administration simultanée de bicarbonate. Il faut éviter ces substances.

L'application des corps sulfamidés et organo-soufrés au traitement des méningites aiguës date de peu de temps. Les succès ont déjà été nombreux dans le traitement des méningites à streptocoques et à méningocoques et des cas intéressants ont été publiés, mais peu nombreuses sont encore, en France, les observations où l'on a appliqué l'action des sulfamides au traitement de la méningite à pneumocoques; mais les résultats nous semblent excellents surtout si l'on considère la mortalité habituelle de cette affection qui était presque de 100 %.

En Angleterre, en Amérique cette thérapeutique

est pratiquée d'une façon presque courante et les cas de guérisons forment un très bon pourcentage sur l'ensemble des cas traités.

L'administration des sulfamides dans les méningites peut se faire soit par voie buccale, soit par voie intra-rachidienne; ces deux modes d'administration peuvent être combinés avec intérêt; dans certains cas on y adjoint la voie intra-musculaire.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

par MM. Léon TIXIER, Marcel ECK et GROSSIARD.

« L'enfant Robert F..., 11 ans, entre le lundi 28 février 1938 à l'hôpital des Enfants-Malades, Pavillon Médecine C.

Le vendredi 25 février, il a déjeuné comme de coutume et est allé à l'école l'après-midi; il est rentré le soir assez mal entraîné et s'est couché.

Le samedi 26, la température était de 39°, la céphalée avait augmenté d'intensité, l'enfant présentait du délire sans aucune raideur, ni des membres, ni de la nuque, à midi 39°4, le soir 40°.

Le dimanche 27, des vomissements apparaissent, puis de courtes convulsions généralisées. La température atteint 41°2.

Le lundi matin, l'enfant est revu par son médecin, le Docteur JAÏS, de Colombes, constatant de la raideur musculaire, fait le diagnostic de méningite cérébro-spinale et demande d'extrême urgence l'envoi de l'enfant à l'hôpital des Enfants-Malades.

A l'entrée dans le service, le diagnostic de méningite cérébro-spinale paraît évident : raideur généralisée, semi-coma, cyanose légère des lèvres et des extrémités. Température 41°; à noter un léger écoulement purulent au niveau des deux conduits auditifs externes.

Ponction lombaire : liquide fortement trouble, légèrement hypertendu.

Traitement : 6 comprimés de néococcyll par 24 heures.

Le mardi 1^{er} mars, le thermomètre descend à 39°, l'amélioration se dessine. Le spécialiste consulté trouve des oreilles presque guéries. Sans rapport avec les phénomènes

méningés. Le laboratoire nous donne la réponse bactériologique suivante (D^r GIRARD).

Examen direct : diplocoques prenant le Gram.

Cultures : pneumocoques.

Agglutination : type I.

Même traitement.

Le mercredi 2 mars. La température est normale, à 37° ; l'enfant s'éveille, est plus gai, commence à demander à s'alimenter; les raideurs de la nuque et des membres inférieurs se sont considérablement atténuées. Une deuxième P. L. donne un liquide moins trouble que celui du premier examen contenant encore 480 éléments au mm³ (surtout des polys), mais sans germes visibles, avec culture négative. La dose de néococcyll est réduite à 4 comprimés par 24 heures.

Par la suite, la guérison s'est affirmée chaque jour davantage, par la disparition des raideurs, un état général parfait, des nuits excellentes, une température assez bonne, toujours au-dessous de 38°.

Le 5 mars, le fond d'œil était normal.

Le 8 mars, bien que l'enfant puisse être considéré comme guéri, nous avons fait une P. L. de contrôle qui nous a donné un liquide clair contenant 15 éléments au mm³ (60 % de polys, 40 % de monos) pas de germes visibles, culture négative, albumine 0 gr. 35.

Le néococcyll a été continué par précaution jusqu'au 12 mars en abaissant la dose de 1 comprimé tous les 3 jours. Au total 38 comprimés en l'espace de 12 jours, soit 19 gr. de sulfamide.

A aucun moment nous n'avons constaté dans les urines, ni albuminurie, ni cylindrurie. »

OBSERVATION II

de Mme BERTRAND-FONTAINE et M. J. SCHNEIDER

« Mme E..., ménagère, âgée de 43 ans, entre le 23 février 1939 à la salle Lécorché avec une température de 38°4 se plaignant d'une céphalée intense, de nausées, d'insomnie.

Lorsqu'on l'interroge, on apprend que les troubles actuels ont débuté trois jours auparavant, marqués d'abord par de la céphalée, puis sont apparus des rachialgies, des contractures et des vomissements. On apprend de plus, que vers la fin Janvier, elle aurait eu une congestion pulmonaire grip-pale qui n'aurait duré que cinq à six jours, mais que depuis ce moment-là et jusqu'à l'apparition des troubles actuels, elle se sentait fatiguée.

A l'examen, à son entrée, on trouve une malade prostrée, bien que lucide et répondant à l'interrogatoire, le faciès vultueux et l'on note, à la commissure labiale droite l'existence d'un bouquet de vésicules d'herpès. Le pouls bat à 100, la respiration est libre et non accélérée. D'emblée, le symptôme dominant trouvé à l'examen est la contracture : la nuque est raide, les membres fixes et difficilement mbilisables, les signes de Kernig et Brudzinski sont facilement mis en évidence; le reste de l'examen neurologique n'apporte que peu de renseignements : les réflexes sont normaux, la force musculaire est conservée, les paires craniennes sont intactes, au tronc, une hyperesthésie cutanée généralisée, il est facile de faire apparaître une raie vaso-motrice; il n'y a pas de troubles sphinctériens. Le reste de l'examen est à peu près négatif : il n'y a pas de signes pleuro-pulmonaires, le cœur est rapide (100), on trouve à la pointe, un souffle systolique qui est variable selon la position et paraît anorganique.

Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés, les urines sont foncées, mais ne contiennent ni glucose, ni albumine, ni urobiline. On note enfin l'existence d'une exophtalmie unilatérale qui serait connue de la malade depuis longtemps. L'ensemble des signes trouvés à l'examen impose le diagnostic de méningite aiguë.

La ponction lombaire retire un liquide louche hypertendu (58 cc.). Sur la seule vue de ce liquide on fait absorber de suite à la malade 2 grammes de 1162. L'examen de ce liquide a donné les résultats suivants :

Leucocytes (par mm ³)	660
Polynucléaires, neutrophiles (p. 100)	100
Bactéries : diplocoques encapsulés. Gram positif intra et extra-cellulaires.	

Le liquide ensemencé sur bouillon donne, en 24 heures des cultures abondantes et, dans le même temps, tue la souris. L'identification du germe, faite dans le laboratoire du Professeur TROISIER confirme que ce pneumocoque est du groupe D, type 10.

Le taux de l'albumine est de 3 gr.

Le diagnostic de méningite à pneumocoques étant fait dès l'examen du liquide et avant même l'identification, on substitue au 1162, le 693. On donne :

1 gr. intra-veineux immédiat et plus tard dans la journée

2 gr. intra-musculaire et

2 gr. per os.

Le tout est réparti sur les 24 heures en faisant une moyenne de 0 gr. 50 environ toutes les quatre heures et demie. On injecte 40 cc. de sérum anti-pneumococcique.

En même temps, on faisait une hémoculture qui va rester négative, un examen hématologique donne les résultats suivants :

Globules rouges	3.800.000
Globules blancs	19.000
Polynucléaires	82 %
Lymphocytes	10 %
Moyens mononucléaires	6 %
Grands mononucléaires	1 %
Eosinophiles	1 %

Enfin l'oto-rhino-laryngologiste de garde appelé ne trouve aucune lésion auriculaire ou sinusale pouvant être considérée comme porte d'entrée de l'infection.

Dans une première période de l'évolution de la maladie, qui s'étend du 23 février au 3 mars, la thérapeutique a eu une action indéniable sur l'affection; certes, la température restait stabilisée aux environs de 38°—38°5, mais les contractures diminuaient, la céphalée s'estompait et surtout l'examen quotidien du liquide C. R. montrait une amélioration considérable, le liquide s'éclaircissait de jour en jour, sa tension s'abaissait, le nombre des leucocytes diminuait progressivement pour atteindre le chiffre de 22,4 le 2 mars; en même temps, une réaction mononucléaire apparaissait,

se chiffrant par 64 % d'éléments mononucléés le même jour; dès le 4^e jour, on ne trouvait plus, de germes à l'examen direct; enfin l'albuminorachie avait baissé progressivement pour atteindre le taux de 0 gr. 35.

Néanmoins, les cultures sur bouillon restaient constamment positives et l'inoculation du liquide C. R. faite à plusieurs reprises tuait la souris en 24 heures.

Pendant cette période, les dosages quotidiens de 693 dans le liquide C. R. ont été faits grâce à l'obligeance de Mlle ALINNE, assistante des Docteurs FERNET et DUREL à l'hôpital St-Lazare. Les dosages ont montré une baisse progressive de la concentration en 693, laisse sans rapport direct avec la dose de médicament administrée.

En effet, si les 3 premiers jours on avait donné une dose quotidienne de 5 gr., moitié par voie orale, moitié par voie parentérale, doses fractionnées et réparties équitablement sur les 24 heures, devant l'apparition et l'accentuation de la cyanose, la dose quotidienne aurait été ramenée à partir du 4^e jour à 4 grammes; or la concentration en 693 pour 100 cc. dans le liquide C.-R. qui s'élevait à 9 mmgr. le 23 février, tombait progressivement à 7 mmgr. 5 le lendemain, à 6 mmgr. le 27, à 5 mmgr. le 28, à 4 mmgr. le 1^{er} mars, à 3 mmgr. 40 le 3 mars. Aussi décidait-on, le 4 mars, d'introduire 1 gr. par voie rachidienne en utilisant la solution sodée ramenée à 10 % dans du sérum physiologique, en même temps que dans les 24 heures on administrait par voie anale et parentérale 4 gr. 50 du médicament ce jour-là, la concentration était tombée à 3 mmgr. 25 alors que dans le sang elle se maintenait au même moment à 6 mmgr.

Cette injection intra-rachidienne a été suivie d'une réaction locale violente, marquée par de la céphalée, des rachialgies intenses, des douleurs, une impotence des membres inférieurs, de la rétention d'urine.

Dès le lendemain, la concentration remontait à 3 mmgr 7, mais l'albuminorachie passait brutalement de 0 gr. 35 à 1 gr. 20.

Les 5 et 6 mars, on continue à donner 5 gr. de 693 par

24 heures dont chaque fois 1 gr. intrarachidien; malgré cela la concentration baisse progressivement, passant de 5 mmgr. 50 à 4 mmgr. 75 alors qu'elle restait stabilisée à 6 mmgr. dans le sang.

Le 7 mars on donne 5 gr. de 693 dont 2 gr. intra-rachidiens; pour la première fois ce jour-là, la culture sur bouillon était négative.

Le lendemain, la concentration atteignait 16 mmgr., mais la même jour, la culture négative sur bouillon était positive sur bouillon ascite.

Ainsi, l'introduction par voie intra-rachidienne d'une dose considérable de 693 n'avait pas stérilisé le liquide, malgré une concentration de 16 mmgr. par 100 cc.; des lésions graves et définitives de paraplégie flasque avec rétention d'urine en ont été la conséquence; une escarre apparaît dès le 8 mars et n'allait plus se fermer jusqu'à la fin de l'évolution.

Pendant la période qui s'étend du 8 au 18 mars, la malade va recevoir des doses quotidiennes de 693 variant de 3 gr. 50 à 5 gr. 50 uniquement par voie orale, la concentration dans le liquide céphalo-rachidien restant assez fixe, variant selon les jours de 4 mmgr. à 6 mmgr. pour 100 cc., atteignant 18 mgr. le 17 mars, après une nouvelle injection de 693 intra-rachidien.

Aucun progrès n'est à noter pendant ces dix jours dans l'évolution de la maladie, la température restant toujours aux environs de 38°; les signes méningés ne rétrocedent plus, les caractères du liquide C. R. ne se modifient guère, ayant plutôt tendance à s'aggraver; en effet, si le chiffre des leucocytes reste voisin de 30 à 40 par millimètre cube, on assiste à une nouvelle inversion de la formule leucocytaire, la culture redevenant positive sur bouillon à partir du 10 mars, et le 13 mars, une nouvelle inoculation du liquide C.-R. à la souris détermine une septicémie pneumococcique mortelle en 24 h.

Le 14 mars, les germes réapparaissent à l'examen direct; leur morphologie n'est plus la même que les premiers jours, ils apparaissent boursoufflés, ils vont d'ailleurs disparaître de nouveau pour ne plus apparaître que le 5 avril.

Le 17 mars, malgré une concentration de 18 mgr. par 100 cc., la culture est positive.

A partir du 19 mars, on substitue le 1162, à la dose quotidienne de 3 gr. 50 pendant 3 jours sans qu'aucune modification clinique ou humorale ne soit à noter.

Du 22 au 25 mars, on reprend à nouveau le 693.

Le 25 mars, après trente et un jours de traitement par les sulfamidés, la malade ayant absorbé 114 gr. de 693 et 12 gr. 50 de 1162, la température reste toujours à 38°, les signes méningés persistent, bien qu'atténués, le liquide C.-R. contient plus de 30 leucocytes par millimètre cube, dont plus de 70 % de polys, la culture sur bouillon est toujours positive.

Aussi le 26 mars, raisonnant par analogie avec les formes trainantes de méningites à méningocoques, on abandonne momentanément la chimiothérapie et l'on tente un choc protéinique en injectant par voie rachidienne, 0 cc. 5 d'endoprotéine que le D^r REILLY a eu l'extrême obligeance de préparer à partir de la culture du L. C.-R. Cette injection est suivie d'une réaction générale intense avec élévation thermique à 40°3.

Mais, trois jours après, une nouvelle ponction lombaire retire un liquide peu modifié dont la culture sur bouillon est toujours positive.

Du 31 mars au 10 avril, on reprend la chimiothérapie à raison d'une dose quotidienne de 5 gr. de 1162; malgré ce traitement, on assiste à une véritable reprise de la ménigite.

Les 1^{er} et 2 avril, le nombre des leucocytes augmente considérablement, le taux des polys dépassant 90 %.

Le 5 avril, les germes réapparaissent à l'examen direct, aussi ce jour-là, on fait une deuxième injection d'endoprotéine. Cette injection reste sans action sur la reprise, le liquide C.-R. reste purulent, les germes très abondants à l'examen direct et malgré une dernière tentative chimiothérapique, par un dérivé sulfoné, le 1423 F., la malade meurt le 15 avril ».

OBSERVATION III

de MM. DEREUX (de Lille) et WYSEUR.

« Robert G..., 4 ans, sans antécédents pathologiques personnels, a des parents bien portants. Le grand-père paternel est décédé d'une cirrhose syphilitique (Bordet-Wassermann positif dans le sang et dans le liquide d'ascite).

Brusquement, le 19 octobre 1938, apparaît de l'agitation nocturne avec grincements de dents; la température est à 40°. Le lendemain 20 octobre, l'enfant dort continuellement sans dire le moindre mot.

Nous l'examinons le soir de ce jour : l'enfant est en chien de fusil, la somnolence est complète. Une excitation un peu plus forte lui fait ouvrir les yeux pendant quelques secondes, puis immédiatement il les referme et se rendort. Il ne se plaint pas de la tête; il ne pousse aucun cri, il n'est que légèrement irritable.

Quand on le sort de son profond sommeil, l'enfant fait entendre un léger grognement et grince des dents. Il existe une raideur du type méningé, le signe de Kernig est net. Les reflexes existent, bien que faibles; il y a un signe de Babinski bilatéral. Il n'y a aucune lésion auriculaire. Une ponction lombaire est pratiquée immédiatement : elle donne issue à un liquide louche, purulent, l'analyse montre une hyperleucocytose :

Polynucléaires	98 %
Lymphocytes	2 %
Glucose	néant

Présence de diplocoques présentant les caractères morphologiques du pneumocoque. Ensemencement en bouillon-ascite, pneumocoques (BENOIT et CHANDELIER).

Pas d'identification du groupe.

Séance tenante, avant de connaître les résultats de l'analyse, étant donnée la purulence du liquide C.-R., on injecte à l'enfant 20 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent, intra-rachidien et 20 cc. de même sérum intra-musculaire.

La nuit est extrêmement agitée : l'enfant a un délire violent et veut constamment quitter son lit.

Le lendemain, vendredi 21, l'état du malade est le même, plutôt aggravé, la somnolence est plus profonde. On injecte 20 cc. de sérum antipneumococcique intra-rachidien et 20 cc. intra-musculaire. On ajoute encore 20 cc. de sérum antiméningococcique intra-musculaire.

Et de ce jour, on donne à l'enfant 3 grammes de septoplix par la bouche.

Le samedi 22, on ne fait l'injection de sérum anti-pneumococcique qu'intra-musculaire à la dose de 20 cc. On continue le septoplix par la bouche : 3 grammes. On ajoute 15 cc. de la solution de septoplix à 0,8 pour 100 en injection intra-rachidienne.

Le dimanche 23, l'état est stationnaire : l'inertie est complète : les réflexes tendineux sont abolis. Les pupilles réagissent à la lumière; il n'y a aucune paralysie oculaire. Le liquide est un peu moins trouble. On donne 3 gr. de septoplix en ingestion et 15 cc. de la solution en I. R.

Le lundi 24, un léger mieux survient dans l'état de l'enfant; les réflexes réapparaissent. Le liquide est plus clair, quoique toujours trouble. Des modifications importantes se manifestent :

Polys 19 %; lymphos 81 %; il n'y a plus aucun microbe à l'examen direct. L'ensemencement sur gelose-ascite ne donne lieu à aucun développement microbien. Le glucose a fait sa réapparition : 0 gr. 68 par litre. On continue à donner 3 gr. de septoplix en ingestion et 15 cc. en I. R. La nuit suivante, le petit malade a été moins agité; il ne dort plus le lendemain; il est moins raide, il est plus conscient, il entend bien. Température : 37°8 le matin, 38° le soir.

Mais, alors qu'il n'a jamais eu de vomissements pendant le cours de sa maladie, ceux-ci font leur apparition après l'absorption des comprimés. On remplace ceux-ci par les suppositoires de septolix; on injecte encore 15 cc. de la solution dans le canal rachidien.

Le mercredi 26, l'enfant s'intéresse à ce qui se passe autour de lui; il commence à s'alimenter; il ne grince plus

des dents. Température 37°8 le matin, 37°8 le soir. Le liquide est très peu trouble. Septolix en suppositoires : 2 gr. en solution, 15 cc. I. R.

Jeudi 27. Le mieux continue; il n'y a plus de vomissements.

Vendredi 28, soit 10 jours après le début de la maladie, l'enfant va de mieux en mieux; il converse avec ses parents, il s'alimente.

Le liquide est presque clair, il n'y a plus que 34 éléments par mm³ : polys 38 %, lymphos 62 %, aucun microbe. L'ensemencement sur gélose-ascite ne donne lieu à aucun développement microbien.

Albumine : 0 gr. 83, glucose : 0 gr. 52.

B. W. négatif.

Le petit malade continue à prendre 2 gr. de septolix en suppositoires pendant quelques jours encore. La guérison survient rapidement; elle est définitive sans séquelles.

OBSERVATION IV

de M. C. HUBERT, chargé du service d'oto-rhino-laryngologie de l'Hôpital Saint-Joseph.

« Paulette D..., 17 ans. Grippe le 3 février. Durant la nuit du 19 au 20 février, otalgie droite violente suivie au bout de quelques heures, de vertiges, vomissements, semi-coma; température : 40°.

Entrée à l'hôpital St-Joseph le 20 février à 19 h.

A l'entrée, température : 41°4; signes cliniques très nets de méningite. Subcoma. A la ponction lombaire 2.712 éléments, presque tous polynucléaires, et pneumococcus mucosus à la culture. A l'examen otologique, otite moyenne droite non ouverte avec nystagmus bilatéral; tout examen acoumétrique est impossible. Dès le soir même, évidemment pétromastoidien : on trouve des lésions diffuses de la mastoïde et, en particulier, de la sérosité dans une cellule du plafond de l'aditus. Dès ce même soir on fait une injection

intra-rachidienne de 7 cmc. de la solution de sulfamide per os. Le 21 février, l'état général s'est aggravé; la température se maintient à 41°6; il y a 3.196 éléments dans le liquide C. R. La malade présente à plusieurs reprises un état syncopal et l'on craint une issue fatale imminente. Le 22 février, l'état reste alarmant, mais la température descend à 39°4 le matin, 38°8 le soir. Liquide C. R. moins trouble (712 éléments dont 29 % de Polys, cultures stériles).

Du 23 février au 1^{er} mars, amélioration progressive. La température oscille entre 37°4 et 38°2 avec un pouls à 100. Les vomissements ont disparu le 24 février, la raideur de la nuque le 27.

A la P. L. le 1^{er} mars : 34,2 éléments dont 4 % de Polys.

Le 4 mars, véritable crise urinaire, (2 litres d'urine). A partir de cette date, l'amélioration est très rapide. La malade commence à se lever et à reprendre une vie normale. Elle quitte l'hôpital le 7 avril. Chez cette malade, la durée du traitement par le sulfamide a été de 41 jours pendant lesquels elle a reçu 101 gr. 84 de sulfamide dont :

100 gr. par voie buccale.

1 gr. 84 par voie intra-rachidienne (salution à 0,85 %.
11 injections) ».

OBSERVATION V

communiquée par A. MOULONGUET et Jacques LEMOYNE
à la Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris
(27 février 1939).

« Madame B..., âgée de 41 ans, subit le 17 décembre 1938 une intervention endonasale justifiée par une ethmoïdite suppurée chronique avec un très volumineux cornet moyen qui comble tout l'étage moyen et l'étage supérieur de la fosse nasale droite. Intervention sans incidents, sans manœuvre de force, sans qu'à aucun moment on ait eu l'impression de s'approcher dangereusement de la lame criblée.

48 heures après l'intervention, une céphalée frontale, accompagnée d'un certain degré de somnolence fait rechercher immédiatement cliniquement une réaction méningée qu'aucun symptôme ne vient confirmer. La température atteint 38°, le 3^e soir après l'intervention. Le lendemain matin la malade est à 40° et on est en présence d'un syndrome méningé au grand complet. La P. L. ramène un liquide franchement trouble contenant de nombreux polynucléaires altérés et fourmillant de Pneumocoques. Le laboratoire précise par la suite, pneumocoque non muqueux, inagglutinable par les sérums I, II et III tuant la souris en 24 heures.

Le jour même, 21 décembre, le traitement par la sulfamido-pyridine est institué.

— 21 décembre : dose massive per os, de 9 gr.

— 22 décembre : la température matinale est à 37°8. La céphalée a nettement diminué. La raideur de la nuque est moins prononcée. Une P. L. ramène un liquide moins louche pour lequel le laboratoire nous donnera cette réponse : présence de polynucléaires non altérés et de cellules endothéliales; pas de germes sur le frottis; ensemencements négatifs. Ce jour-là, la malade reçoit 3 gr. per os et 1 gr. en injection intra-musculaire, des vomissements faisant craindre que la médication par la bouche soit en partie inopérante.

— Le 23 décembre : 3 gr. per os, 0 gr. 75 en injection I. M.

— Le 24 décembre : la température est tombée à 37°1; les signes méningés ont totalement disparu; on note une légère cyanose. Les vomissements s'étant arrêtés, on donne 4 gr. par la bouche;

— Le 25 décembre : 3 gr.

— Le 26 décembre : 1 gr. 50 per os, 0 gr. 50 en injection intra-musculaire.

Le liquide C. R. présente encore une réaction légère à polynucléaires non altérés. Aucun germe.

— Du 27 au 30, 0 gr. 50 en intra-musculaire par 24 h. On supprime complètement la médication par la bouche qui donne des brûlures stomacales et font craindre le réveil d'une ulcération duodénale pour laquelle la malade a été soignée jadis.

La malade est considérée comme guérie et quitte l'hôpital le 10 janvier. »

OBSERVATION VI

Un cas de guérison de Méningite aiguë à Pneumocoques, traité par la para-amino-phényl-sulfamide pyridine, rapporté par M. R. BOLTZINGER, Médecin-Capitaine à la Société de Médecine Militaire (Mars 1939).

« Le jeune sapeur D... (Bernard) du 18^e Génie est amené d'urgence à l'hôpital Leganest, dans la nuit du 8 au 9 novembre en raison de crises épileptiformes et d'un état méningé aigu. Dès son arrivée à l'hôpital, le médecin de garde fait une ponction lombaire suivie d'une injection de sérum anti-méningococcique polyvalent. Voici d'après les renseignements recueillis plus tard, comment a débuté la maladie :

Incorporé le 2 septembre et déclaré apte au service armé le jeune soldat avait subi deux premières injections réglementaires de vaccin mixte associé. La première, le 15 septembre 1938, sans aucune réaction successive, la seconde, le 4 novembre 1938 suivie d'un état de fatigue plus prononcé et de rhino-pharyngite catarrhale.

Le 8 novembre, avant la soupe du soir, il est pris de maux de tête, de céphalée et de fièvre. Il se couche aussitôt, refuse toute alimentation et tente en vain de calmer par des cachets d'aspirine les maux de tête qui rapidement deviennent intolérables. Un frisson prolongé suivi de vomissements « en fusée » inquiètent l'infirmier venu le visiter. La température est à ce moment de 40°3, le médecin de service est alerté. Il arrive au moment où se sont déclenchées une série de crises épileptiformes assez violentes, véritable état de mal avec perte complète de connaissance et morsure de langue. Aucune miction involontaire ne nous est signalée. Quant au malade, interrogé après sa guérison, il ne se souvient plus de rien.

Jamais il n'a présenté de crises semblables, nous confirme

son père. Il n'avait jamais été malade, d'ailleurs, hormis à l'âge de 7 ans, où il fut victime d'un traumatisme crânien (accident d'auto) assez violent, suivi de coma, mais guéri sans séquelles cliniques apparentes. Rien à relever par ailleurs dans les antécédents.

A son arrivée à l'hôpital le 9 novembre à 1 heure du matin, le malade est toujours agité et l'administration de sédatifs s'impose (chloral et morphine).

La P. L. ramène un liquide hypertendu, trouble, tenant en suspension, des flocons purulents gris-verdâtre. Il n'y a pas d'indice de cloisonnement, 20 cc. de sérum antiméningo polyvalent, nous l'avons dit sont injectés aussitôt. Il reçoit en outre 1 gr. d'urotropine en I.-V.

Nous voyons le malade à 8 h. Il est contracté, en chien de fusil, sans aucune manifestation de vie consciente. Les mouvements des mains, les crispations de la face semblent indiquer de violentes céphalées, une photophobie également intense tient les paupières absolument fermées. Il a souillé involontairement les draps.

Devant la gravité du tableau clinique d'une part, les résultats de l'analyse bactériologique du liquide C.-R. d'autre part, nous portons un pronostic des plus sombres et alertons la famille.

Le culot de centrifugation du liquide C.-R. presque uniquement composé de polys, en partie altérés, contient en effet de très nombreux diplocoques lancéolés, encapsulés, Gram positifs intra et extra-cellulaires à morphologie de pneumocoques. Le diagnostic fut confirmé par la suite, comme nous le verrons au chapitre réservé aux recherches de laboratoire.

La numération des pneumos par rapport aux éléments cellulaires nous a donné une moyenne de 2 diplocoques par poly — ceux-ci étaient au nombre d'environ 8.000 par mm³ (numération à l'hématimètre, mais qui ne tient pas compte des flocons purulents).

Une hémoculture sur ballon T est également mise en œuvre : elle reste stérile.

Dans les cas, que antérieurement nous avons eu l'occa-

sion de traiter, nous instaurions, sans enthousiasme il est vrai, la sérothérapie anti-pneumococcique classique. Inspirés par les récents travaux surtout anglais, sur la chimiothérapie du pneumocoque nous décidons cette fois d'avoir recours au Dagènan.

De 9 à 16 h. on réussit, non sans difficultés, à faire absorber au malade 8 comprimés de Dagènan préalablement broyés et émulsionnés dans de l'eau, soit 4 grs du produit.

Une nouvelle P. L. est alors pratiquée : le liquide s'écoule en jet, il est toujours aussi trouble et gris verdâtre, mais sous le micro il nous apporte une surprise : l'image cytologique s'est enrichie de 15 % de mononucléaires parmi lesquels nous trouvons d'assez nombreux plasmocytes, et l'altération des polys est plus avancée.

Quant aux germes, c'est à peine si nous en retrouvons un ou deux par champ microscopique; seuls les éléments intra-cellulaires ont gardé leur morphologie classique. Les germes extra-cellulaires se montrent sous la forme de grains de taille variable encore encapsulés pour la plupart et que nous différencions assez facilement des dépôts de colorants.

D'autre part, les recherches chimiques que nous résumons dans un tableau d'ensemble ont permis par ailleurs de caractériser dans le liquide C.-R. la présence du Dagènan.

Encouragé par ce résultat bactériologique nous donnons dans la soirée, encore 1 gr. de Dagènan per os en nous abstenant de tout autre traitement. Le malade a donc reçu le 1^{er} jour, la quantité de 5 gr. de ce médicament. A la fin de ces premières 24 heures, l'état clinique paraît peu modifié, mais on a l'impression que l'évolution hypertoxique qui s'est annoncée comme telle, le matin, marque un temps d'arrêt.

Le lendemain, 10 novembre, l'amélioration est amorcée, le malade est moins prostré, mais l'état méningé est toujours aussi prononcé et l'incontinence sphinctérienne persiste. Le soir, il reconnaît son père accouru à son chevet; c'est le premier fait dont il se rappellera. Des événements antérieurs il ne gardera aucune souvenance.

Une P. L. de drainage vient confirmer le début de la gué-

risson. Il n'y a plus que 1600 éléments cellulaires par mm³ dont 34 % de lymphos et monos. Les germes ont presque totalement disparu. On n'en retrouve environ qu'un ou deux par quatre champs microscopiques.

Il reçoit dans la journée 4 gr. de Dagénan.

Le 11 novembre, l'amélioration clinique est manifeste. La température est tombée à 37°8.

L'état comateux s'est entièrement dissipé. A la position en chien de fusil de l'avant-veille, fait place une attitude allongée déraidie.

L'examen somatique pratiqué avec plus d'aisance, ne révèle aucun indice de lésions thoraciques ou abdominales. Pas de séquelles de pneumopathie récente. Le cœur bat avec régularité, sans bruits surajoutés. La tension artérielle est toujours 11—9 au Vaquez.

L'abdomen est souple, la constipation persiste. Réflexivité tendineuse et réactions pupillaires sont correctes. La motilité oculaire est intacte. Les urines peu abondantes, au début, mais dont la quantité s'est élevée assez rapidement, n'ont jamais contenu d'albumine.

La médication au Dagénan est maintenue à raison de 4 gr. par jour.

Le 12 novembre, 3^e jour du traitement, le malade atteint l'apyrexie (37° - 37°5). Le traitement est maintenu jusqu'au 14 novembre, à raison de 3 gr. le 12, 3 gr. le 13, 2 gr. le 14.

L'amélioration va dès lors se poursuivre tout d'abord par la disparition progressive des signes méningés, puis le rétablissement complet de l'état général.

Après un mois d'apyrexie, le malade quitte l'hôpital, titulaire d'un congé de convalescence de 2 mois.

Ni l'examen général, ni l'examen détaillé du système nerveux et en particulier des nerfs craniens n'a révélé de séquelles. »

OBSERVATION VII

recueillie en Angleterre, par K. REIDE.

« Une enfant de 7 ans entre au Royal Hospital Walverhampton, le 13 juillet 1938. Les renseignements fournis par la mère montrent que l'enfant avait toujours été bien portante. Cinq jours avant son admission, une angine s'était déclarée; la veille, elle avait eu de la diarrhée, s'était sentie fatiguée et n'avait pas voulu quitter son lit.

La veille de son admission, son état s'était aggravé et quand elle est entrée, elle présentait du délire, du strabisme, de la raideur de la nuque et un S. de Kernig très nettement positif.

Température 103°; le pouls était à 142, la respiration à 42; la P. L. montra un liquide C.-R. trouble, verdâtre hypertendu. Le laboratoire donne les renseignements suivants :

Liquide trouble contenant du pus; nombreux pyocytes, une quantité de pneumocoques et une grande abondance de leucocytes.

Albumine 0,48 %, Chlorures, 0,54 %. Les cultures faites le jour suivant montrèrent une prolifération de pneumocoques.

Le 14 juillet, traitement institué avec le 693, dose initiale 2 comprimés (1 gr.) et par la suite 1 comprimé toutes les 4 heures; mais l'état de l'enfant empira et devint désespéré. Elle était délirante, raideur de la nuque, opisthotonos étaient au maximum et la dyspnée très intense. Nouvelle P. L. avec retrait de 20 cc. de L. C.-R.; après 12 heures de traitement au 693, cependant le pouls, la température et la respiration s'étaient améliorées, bien que l'état restât très alarmant.

Le 15 juillet, l'enfant était encore dans le délire; une éruption d'herpès apparut autour des lèvres. Le 693 continué à raison de 0 gr. 50 toutes les 4 heures. Nouvelle P. L.

Le 16 juillet, l'amélioration de la température, du pouls, de la respiration se maintiennent, l'enfant paraît nettement mieux. Elle est moins délirante et semble reconnaître

son entourage : l'après-midi, on notait cependant de la cyanose et l'on réduisit la dose des comprimés à 1 toutes les 6 heures. La P. L. ramena un liquide presque clair.

Le 17 juillet, la conscience réapparaît, mais la raideur est encore marquée et la P. L. donne un liquide presque clair, à pression presque normale.

L'examen montre quelques cellules de pus.

Quelques lymphocytes.

Des leucocytes en excès.

Albumine 0,180 %.

Chlorures 0,65 %.

Les cultures sont négatives.

Le 19, l'enfant est en bonne voie de guérison, la raideur existe toujours, mais l'enfant a recouvert un psychisme normal; on ne fait plus de P. L. et à partir de ce moment des progrès continuels sont notés.

Le 24, l'enfant est rétablie. On suspend l'administration du 693.

Elle avait reçu, en tout à cette date :

45 comprimés soit 22 gr. 5 du produit.

Le 16 août elle quitte l'hôpital complètement guérie.

OBSERVATION VIII

Observation anglaise de Kenneth ROBERTSON.

« Un enfant de 14 ans est admis à l'Hôpital (Hampshire County Hospital Winchester) dans la soirée du 21 août;

Il présente depuis deux jours de la céphalée, des vomissements, de la fièvre, accompagnés de strabisme.

A son admission, il a 102 F. et le pouls est à 124. Il est dans le coma et présente tous les signes d'une méningite grave; on note de plus une paralysie de la 6^e paire à droite.

La P. L. montre un liquide franchement purulent, hypertendu; l'examen direct du pus montre la présence de pneumocoques, confirmée ensuite par la culture.

Le 693 ne fût pas administré de suite et peu après l'ad-

mission, 40.000 unités de sérum polyvalent étaient injectées en intra-rachidienne ainsi que 20 cc. de Soluseptazine en intra-veineuse. Cette dose fut répétée huit heures après en intra-musculaire. Le lendemain matin on nota un léger changement dans l'état du malade et on commença le 693 : 2 gr. (4 comprimés) furent donnés toutes les 4 heures pendant le premier jour. La dose fut réduite ensuite à 1 gr. 5 toutes les 4 heures, le 2^e jour et à 1 gr. le 3^e jour. L'état de l'enfant s'améliora très rapidement et 24 heures après le début du traitement, la température était normale.

Le 5^e jour après l'entrée du malade, la dose est réduite à 0 gr. 5 toutes les 4 heures.

La température est à 100° F. le 6^e jour. Elle redescend rapidement et on ne note plus de recrudescence thermique.

48 heures après la première dose l'enfant était capable de manger et bien que gêné par la diplopie, de lire. La céphalée avait disparu et il ne présentait plus aucune douleur. Le lever eut lieu au bout de 10 jours, mais l'enfant resta à l'hôpital et l'on put étudier ainsi son liquide C.-R.

Il était complètement guéri de sa maladie, au bout de 4 semaines, sans aucune séquelle.

On ne trouva aucun foyer local d'infection ni dans les oreilles, ni dans le naso-pharynx.

Un prélèvement de gorge ne montra pas de pneumocoques. Un accident inexplicable qui se produisit le 3^e jour du traitement et se continua pendant deux jours de suite fut une légère hématurie; on trouva des hématies dans les urines, mais aucun autre élément anormal ».

OBSERVATION IX

de A. A. CUNNINGHAM,

Park Hospital (London County Concil).

« Une femme de 47 ans est admise à l'hôpital le 5 août 1938 avec le diagnostic de méningite cérébro-spinale.

Elle a été opérée d'un polype nasal, le 13 avril 1938. Les

années qui précédèrent cette intervention, elle avait été soignée pour de violentes céphalées frontales et des écoulements intermittents du nez ayant fait porter le diagnostic de sinusite frontale.

Le 4 août 1938, elle tombe subitement malade : céphalée et vomissements.

24 h. après, elle entre à l'hôpital.

A l'examen, elle est semi-comateuse avec une respiration stertoreuse, avec de l'agitation à certains moments. On note quelques pétéchie sur la poitrine et les bras; la raideur de la nuque est considérable, nuque rétractée, KERNIG et BRUDZINSKI sont positifs, écoulements par les conduits auditifs externes : otite externe bilatérale.

La P. L. retire 10 cc. de liquide trouble hypertendu contenant 1300 éléments cellulaires par cm^3 .

L'examen montre : des diplocoques gram positifs et la culture des pneumocoques du type V.

Le 5 août au matin, début du traitement, 2 gr. de sulfanilamide, puis 1 gr. 5 toutes les 4 h. Les comprimés sont réduits en poudre et donnés en suspension dans l'eau par tube nasal, car l'administration par la bouche est impossible.

Le 6 août, la malade n'est plus inconsciente. On ne note pas encore d'amélioration; la respiration est encore stertoreuse quand la patiente est au repos. L'alimentation par le nez est continuée; on y adjoint des lavements salés.

La rétention d'urine nécessite un catéthérisme deux fois par jour.

P. L. permet de retirer 10 cc. de liquide trouble. Les pneumocoques sont retrouvés à l'examen direct, mais les cultures restent négatives. On décide alors d'essayer le traitement par le 693, à raison de 2 gr. à midi et 1 gr. 5 toutes les 4 heures par tube nasal. Le lendemain, on note une légère, mais définitive amélioration de l'état général; elle sort de son coma et s'intéresse momentanément à ce qui l'entoure, mais elle ne semble pas voir et entendre tout à fait. Elle présente une parésie marquée de la VI^e paire gauche.

La céphalée persiste et une légère raideur de la nuque; la fonction du sphincter vésical réapparaît.

Eruption herpétique autour des lèvres, de la racine du nez et de la joue gauche.

La P. L. retire 10 cc. de liquide trouble contenant 1520 éléments cellulaires par cc.

Pneumocoques, mais cultures négatives.

On constata à l'analyse dans le liquide C-R, 8,5 mmgr. par 100 cc. de 693. Dans le sang, 15,5 mgrs pour 100 cc.

Le 8 août la malade avait recouvert ses esprits. Les signes méningés persistent à un faible degré. Elle se plaint cependant encore de crises nauséuses, accompagnées de vomissements pendant la nuit. Elle présente de la cyanose des lèvres et des ongles.

P. L. 10 cc. de liquide clair contenant 50 cellules par cc. dont 85 % de mononucléaires. Cultures négatives.

La persistance des nausées, des vomissements, associés à la cyanose marquée montrent un effet toxique de la drogue. Les doses furent très réduites à cette date et finalement arrêtées le 13 août; cependant tous les signes méningés persistèrent, la température resta instable pendant plusieurs semaines et la malade se plaignait de céphalées frontale et occipitale de temps en temps.

Des cultures répétées de prélèvements de la gorge et du nez ne révélèrent pas la présence de pneumocoques. La radiographie montra que les sinus frontal et maxillaire droits étaient opaques.

Discussion. — Deux produits ont été employés dans ce traitement.

le sulfamide au total 15 gr. pendant 36 heures et ensuite le 2 para-amino-benzène-sulfamide pyridine, au total 50 gr. pendant 7 jours 1/2.

La malade qui était dans un état très grave à son admission recouvra la conscience au bout de 28 heures et fut guérie d'une façon satisfaisante. Elle ne garda qu'une sinusite chronique qui demanda des traitements prolongés.

Il est impossible de faire cliniquement dans ce cas, la part qui revient à chaque produit, mais il est à noter que

le liquide C.-R., le 6 août était stérile à la culture avant que la deuxième drogue soit administrée. Il est aussi intéressant de noter le taux, relativement réduit du β 93 dans le liquide C.-R., le taux était à peu près de la moitié de celui du sang.

Cela est en contraste marqué avec la concentration relativement élevée de la sulfamide dans le liquide C.-R. qui est presque celle du sang, qu'on a rencontré souvent dans les méningites purulentes traitées par la sulfamide. »

En outre de ces observations, on signale d'autres cas de guérison de méningites à pneumocoques par les sulfamides :

DAMEZ et RATTIER communiquent un cas de méningite à pneumocoques, chez un enfant de 7 mois, guéri par le traitement sulfamidé (Société médicale des hôpitaux de Lyon, 18 avril 1939).

CAUSSADE, NEIMANS, THOMAS et KYRIACOPOULOS. Société Médicale de Nancy, (15 février 1939).

DEMOLE et RUSSBACH. Méningo-néphrite à pneumocoques traitée par le Dagénan. (Société médicale de Genève, 19 janvier 1939).

BARNETT et HARTMANN en Amérique. (Journal of American medical association, 11 février 1939).

M. FINLAND, J.-W. BROWN et A.-E. RAUH, en Amérique publient 10 cas, traités par la sulfanilamide, seule ou en combinaison avec le sérum, et ils notent 6 guérisons.

Ces observations montrent très nettement, l'efficacité des sulfamides sur le pneumocoque. Dans certaines d'entre elles, ce qui est remarquable c'est que l'amélioration est extrêmement rapide, 48 heures après le début du traitement, le malade est hors de danger et sur la voie de la guérison; cette constatation est du reste courante dans les traitements par les sulfamides.

La stérilisation du liquide C.-R. est obtenue aussi très rapidement.

Il n'a jamais été observé d'accidents graves, malgré les doses parfois importantes employées. Il semble que la toxicité des sulfamides ne soit pas si grande qu'on ne le pense; les accidents notés, restent très rares parmi les nombreux cas où ces corps sont employés actuellement en thérapeutique.

Malgré les doses fortes administrées et dans une maladie dont le pronostic est si redoutable la crainte des accidents ne doit pas empêcher le médecin de prescrire les sulfamides où lui faire donner des doses trop faibles, quitte à pratiquer par prudence des examens de contrôle : numération globulaire (agranulocytose), surveillance de l'élimination du produit dans l'urine et en cas d'insuffisance de celle-ci, diminution de la dose.

L'action sur la spermatogénèse est encore discutée et ne peut entrer, à notre avis en ligne de compte

en face de la gravité du pronostic de la méningite à pneumocoques.

Dans la plupart des cas, tout au plus a-t-on observé de la cyanose, qui disparaît après diminution des doses ou espacement de celles-ci.

Dans le cas de Kenneth Robertson (observation VIII) il y avait une hématurie, mais de peu d'abondance. Elle fut du reste isolée et transitoire, elle ne laissa aucune séquelle après la guérison.

On a signalé que le médicament pouvait léser le rein et provoquer de l'azotémie. M. L. TIXIER fait remarquer à ce sujet à la Société de Pédiatrie (15 mars 1938) que ses recherches lui ont montré que le sulfamide était toujours bien toléré, qu'il n'avait jamais trouvé ni albumine, ni cylindres dans les urines et qu'il avait même guérie très rapidement avec ce médicament une néphrite hématurique compliquée d'adénophlegmon de l'aisselle et d'érysipèle du thorax.

Il est donc évident que la crainte d'accidents ne doit pas arrêter le médecin dans l'administration du sulfamide dans la méningite à pneumocoques.

Une question importante est celle de la voie d'administration du médicament. Vaut-il mieux injecter d'emblée le produit, en solution, en intra-rachidienne en l'associant à la voie buccale, ou bien se borner exclusivement à ce dernier mode d'administration ? Quelle est la valeur des voies intra-musculaires et intra-rectales ?

Pour L. TIXIER, il s'agit là de cas d'espèce; il es-

time que les méningites à pneumocoques, précocement diagnostiquées n'ont pas intérêt à être souvent ponctionnées (dans son observation, trois ponctions seulement ont été pratiquées) puisqu'on a pu obtenir la guérison rapide (48 h) en utilisant seulement la voie buccale et que dans les cas où le diagnostic a été posé tardivement, il vaut mieux associer les deux modes d'administration, car par la voie intra-rachidienne, le médicament est immédiatement apporté « in situ »; il conclue donc qu'étant donné la gravité de l'évolution, la prudence autoriserait l'emploi immédiat des deux variétés de traitement associées.

MOULONGUET pense qu'il vaut mieux réserver la voie intra-rachidienne aux cas où la guérison tarde, où la situation ne s'améliore pas au bout de 48 h. et chez lesquels le dosage de la sulfamide dans le liquide C.-R. montre une concentration inférieure à 6 mmgr. par 100 cc.

Car d'après les expériences d'Eskuchen, la diffusion dans les espaces sous-arachnoïdiens, des liquides injectés par voie lombaire se fait très irrégulièrement laissant des zones dénuées de toute action antiseptique. La voie buccale semblerait donc préférable au point de vue diffusion du médicament et la voie intra-rachidienne, ne devrait constituer qu'une voie d'appoint.

René MARTIN dans la communication à la société médicale des Hôpitaux de Paris (séance du 24 juin 1938) nous montre l'intérêt de l'injection intra-rachidienne et du dosage des sulfamides dans le l. C.-R.

Pendant les premiers jours du traitement, il administre les sulfamides « per os » et en infra-rachidienne. Par la bouche il donne chez l'adulte : 8 à 10 gr. par jour, chez l'enfant, 0 gr. 15 par kilogramme de poids. Il y a avantage à fractionner les doses car le médicament s'élimine rapidement.

Par voie intra-rachidienne, après avoir retiré 10 à 20 cc. de liquide, il injecte une quantité égale, selon l'âge, de solution de sulfamide à 0,85 % tiédie au bain-marie.

R. MARTIN qui a appliqué ce traitement dans de nombreux cas de méningites à streptocoques, en particulier, n'a jamais observé d'accidents par ces voies intra-rachidiennes.

Il préconise le dosage de la sulfamide dans le sang, le liquide C.-R., les urines suivant les méthodes de Mlle V. HAMOND du laboratoire de chimiothérapie de l'Institut Pasteur.

Ces dosages ont permis de remarquer que par voie buccale le taux de concentration du sulfamide dans le sang et dans les urines, monte rapidement entre le 1^{er} et le 2^e jour, plus lentement par la suite; le plein effet pour une dose déterminée ne sera donc obtenu qu'après 3 jours d'administration du produit. De plus les sulfamides passent moins bien dans le liquide C.-R. que dans le sang.

Le taux dans le liquide C.-R. serait moitié moindre que dans le sang (observation de CUNNINGHAM, n° IX) d'où intérêt de l'injection intra-rachidienne.

D'après les recherches de R. Martin, le taux de

concentration varie selon le degré d'inflammation des méninges. Lorsqu'elles sont saines, le taux est presque le même que dans le sang; lorsqu'elles sont très atteintes, elles deviennent moins perméables au 1162F et laissent mal filtrer le produit. La voie intrarachidienne est donc nécessaire au début pour obtenir une concentration élevée du médicament en peu de temps, afin de pratiquer un véritable traitement d'attaque.

Par la suite les méninges redevenant permeables peu à peu, les P. L. peuvent être espacées puis suspendues.

Les dosages du sulfamide dans le liquide C.-R. permettent au même point que son étude bactériologique et cytologique, de suivre la marche du traitement, son effet thérapeutique et par conséquent de le modifier à temps en augmentant ou diminuant les doses et de formuler un pronostic.

Pour que le 1162F agisse il faut que sa concentration dans le liquide C.-R. soit supérieure à 4 mmgr. pour 100 cc.

Si ce taux est rapidement atteint, ou largement dépassé, on pourra présager d'une guérison plus facile que si l'on n'arrive pas à obtenir ce taux.

Dans les cas heureux le liquide C.-R. est rapidement stérile et revient à la normale (comme nous l'avons vu dans plusieurs observations). Il n'y a pas intérêt cependant à interrompre trop tôt le traitement ni à diminuer trop vite les doses; des rechutes ont, en effet, pu être signalées.

Les voies d'administration intra-musculaire et intra-rectale présentent un intérêt beaucoup moindre, car le corps est moins bien absorbé que par la voie buccale.

La voie intra-rectale peut cependant être utilisée lorsque le malade vomit et ne peut avaler par la bouche, les comprimés.

Notons l'administration par tube nasal, des comprimés dilués dans de l'eau, lorsque le malade présente de la dysphagie (observation IX).

Au sujet du traitement local, dans les méningites d'origine otogène, L. TIXIER conseille beaucoup de prudence et de circonspection; dans le cas qu'il a observé et rapporté, il s'est contenté de faire des soins courants de propreté aux lésions d'otite moyenne suppurée et le malade a très bien guéri avec la seule médication sulfamidée.

Il semble donc que l'opération pourra être évitée dans un certain nombre de cas; mais dans d'autres cas l'intervention chirurgicale est indispensable et le traitement médical chimiothérapique associé viendra lutter à l'intérieur contre l'infection, drainée par l'opération.

Quels traitements généraux peut-on adjoindre à cette thérapeutique pour favoriser ses effets ?

Toutes les incompatibilités des sulfamides n'étant pas encore très bien connues, le traitement adjuvant devra rester discret.

On se contentera de surveiller la diurèse : sérums glucosés.

On veillera au bon fonctionnement de l'intestin : lavements, huile de paraffine.

Lorsque le malade pourra boire, on lui donnera des boissons alcalines pour lutter contre l'acidose, des boissons sucrées, facilitant la diurèse.

On donnera du lait, puis un régime lacto-fructo-végétarien.

Il faudra proscrire : sulfate de soude ou magnésie qui favorisent l'apparition de la sulfhémoglobinhémie, ainsi que les aliments contenant du soufre.

Quel corps sulfamidé employer de préférence, il semble difficile encore de se prononcer là-dessus.

Pourtant les anglais semblent avoir obtenu beaucoup de succès avec le 693, qui paraîtrait moins toxique et plus actif contre le pneumocoque (Expériences de Withby).

Peut être aurait-on intérêt même à varier les produits comme dans certaines observations relatées ici ?

CONCLUSIONS

En résumé de cet exposé nous pouvons conclure :

I) Que la méningite a pneumocoque est une maladie a pronostic redoutable et presque toujours mortelle jusqu'à présent.

II) Que depuis l'apparition des sulfamides et leur application au traitement de cette affection, son pronostic semble s'être amélioré.

III) Mais que l'effet de ces corps n'est pas indéniable; il existe encore des cas où la guérison n'a pu être obtenue. Peut-être dans ces cas, la dose n'était-elle pas assez forte, le traitement institué assez tôt.

IV) Que la posologie, le mode l'administration, le corps employé doivent faire encore l'objet de recherches et d'observations, car les cas relevés jusqu'à l'heure actuelle sont encore trop peu nombreux. Il faut noter l'intérêt particulier de l'injection intrarachidienne dont on a pas observé d'inconvénients, et d'ailleurs les dangers de la thérapeutique par les sulfamides semblent avoir été beaucoup exagérés.

V) On peut concevoir que certains hésitent à faire

l'injection intra-rachidienne dans les méningites à méningocoques, contre lesquelles la sérothérapie a fait ses preuves et préfèrent s'en tenir à la voie buccale et réserver la voie rachidienne au sérum, mais dans la méningite à pneumocoques dont la gravité est toujours très grande et le sérum inefficace, nous estimons qu'il vaut mieux gagner de vitesse et pratiquer d'emblée l'injection dans les méninges en lui associant la voie buccale.

VI) On se trouve avec les sulfamides en présence d'une arme admirable pour la lutte contre l'infection, leur découverte marque un très grand progrès, et toute une ère nouvelle vient de s'ouvrir qui permet les plus grands espoirs, en particulier dans le cas des méningites à pneumocoques.

Vu : Le Président de Thèse,
NOBÉCOURT.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris* : 4 juillet 1938; 27 janvier 1939; 2 juin 1939; 9 juin 1939.
2. *Société de Médecine Militaire Française* (Bulletin mensuel) 9 mars 1939.
3. *Archives de Médecine des Enfants*, T. 41, n° 10, Octobre 1938.
4. *Société de Biologie*. Compte rendu des séances, 25 février 1939.
5. *Annales d'oto-laryngologie*. Mai 1935.
6. *Compte rendu Société biologie*, 16 mai et 13 juin 1936.
7. *Thèse de Paris*. Picot, 1938.
8. *Thèse de Paris*. Mippi, 1938.
9. *Société de Pédiatrie*. Mars 1938.
10. *Th. Lancet* : Mai 1938; 10 septembre 1938; 24 septembre 1938; 12 novembre 1938.
11. *Traité de Pédiatrie*. Nobécourt.
12. *Traité de Thérapeutique clinique*. P. Savy.
13. *Traité de Médecine*. Roger-Widal et Tessier, Tome XX.
14. *Encyclopédie médico-chirurgicale*.

